

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PENICILIN G DRASELNÁ SŮL BBP 1 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok

PENICILIN G DRASELNÁ SŮL BBP 5 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Penicilin G draselná sůl BBP 1 MIU

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 MIU draselné soli benzylpenicilinu, ekvivalentní 0,561 g benzylpenicilinu ve formě 627 mg draselné soli benzylpenicilinu.

Penicilin G draselná sůl BBP 5 MIU

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 MIU draselné soli benzylpenicilinu, ekvivalentní 2,806 g benzylpenicilinu ve formě 3 135 mg draselné soli benzylpenicilinu.

Jeden g přípravku, Penicilin G draselná sůl BBP obsahuje 2,68 mmol draslíku, což odpovídá 104,68 mg draslíku.

1 MIU obsahuje 65,7 mg (1,68 mmol) draslíku.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok (prášek pro injekci/infuzi).

Popis přípravku: bílý nebo téměř bílý mikrokrytalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Penicilin G draselná sůl BBP je určen k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících, dětí a novorozenců, způsobených patogeny citlivými na penicilin.

Indikace volby

Pneumokoková pneumonie

Závažné celkové infekce (bakteriemie, meningitida, endokarditida) způsobené citlivými druhy bakterií

Streptokokové a klostridiové infekce měkkých tkání se závažným průběhem (erysipel, impetigo, krepitující celulitida, myozitida, gangréna)

Aktinomykóza

Neurosyfilis, kongenitální syfilis

Profylaxe novorozenecké sepsy způsobené bakterií *Streptococcus agalactiae*

Alternativní indikace

Enterokoková endokarditida (v kombinaci s aminoglykosidy) (jako alternativa ampicilinu)

Neuroborelióza (jako alternativa ceftriaxonu/ cefotaximu)

Při výběru antibiotika je nutné brát v úvahu oficiální doporučení o vhodném použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí:

Obvyklá dávka je 1 MIU – 5 MIU každých 4–6 hodin.

Pediatrická populace

Dospívající a děti od 1 měsíce:

Obvyklá dávka je 25-50 (100) kIU/kg každých 4–6 hodin

Novorozenci (do 1 měsíce):

Viz tabulka níže.

Délka podání:

Obvykle 7-10 dnů. Není-li uvedeno jinak, pak 48–72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce, u závažných stavů individuálně podle povahy infekce a klinického průběhu onemocnění.

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby:

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka ¹	Interval	Celková denní dávka	Délka podání
Pneumokoková pneumonie (MIC $\leq 0,5$ mg/l)	2 MIU	6 h	8 MIU	5-7 dnů
Pneumokoková pneumonie (MIC 1 mg/l)	2-4 MIU	4-6 h	12-16 MIU	7-10 dnů
Pneumokoková pneumonie (MIC 2 mg/l)	4 MIU	4 h	24 MIU	
Meningitida nebo bakteriemie způsobená meningokoky, pneumokoky (MIC $< 0,125$ mg/l) nebo <i>Streptococcus agalactiae</i>	3-4 MIU	4-6 h	18-24 MIU	10-14 dnů
Závažné celkové infekce způsobené bakteriemi <i>Aerobacterium haemolyticum</i> , <i>Pasteurella multocida</i> (monoinfekce, beta-laktamáza negativní)	3-4 MIU	4-6 h	18-24 MIU	7-10 dnů
Závažné celkové infekce způsobené bakterií <i>Leptospira interrogans</i>	1-1,5 MIU	4-6 h	6 MIU	5-7 dnů
Bakteriemie, myozitida, nekrotizující fasciitida, Plaut-Vincentova angina (nekrotizující stomatitida) způsobená beta-hemolytickými streptokoky nebo nesporulujícími anaeroby	4 MIU	4 h	24 MIU	10-14 dnů
	+ klindamycin ^{2,3} 900 mg i.v.	8 h	2,7 g	

Klostridiová gangréna, nekrotizující fasciitida, krepitující flegmóna včetně dalších závažných infekcí způsobených bakterií <i>Streptococcus pyogenes</i>	4 MIU	4 h	24 MIU	10-14 dnů
	+ klindamycin ^{2,4} 600 mg i.v.	8 h	2,4 g	
Endokarditida způsobená pneumokoky	2-3 MIU	4-6 h	12-18 MIU	4 týdny
Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky nebo bakterií <i>Streptococcus agalactiae</i> (MIC < 0,25 mg/l)	2-3 MIU	4 h	12-18 MIU	4 týdny ⁵
	+/- gentamicin ⁶ 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	2 týdny
Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky (MIC 0,5 mg/l)	3 MIU	4 h	18 MIU	4 týdny
	+ gentamicin ⁶ 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	2 týdny
Endokarditida způsobená enterokoky ^{8,9} (alternativa ampicilinu)	4-5 MIU	4 h	24-30 MIU	4-6 týdnů
	+ gentamicin ¹⁰ 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	
Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky (MIC > 0,5 - < 4 mg/l) (alternativa ampicilinu) ⁹	4-5 MIU	4 h	24-30 MIU	4-6 týdnů
	+ gentamicin ¹⁰ 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	2 týdny

Endokarditida způsobená bakterií <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2-3 MIU	4 h	12-18 MIU	4-6 týdnů
Endokarditida způsobená bakterií <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	600 kIU	6 h	2,4 MIU	4-6 týdnů
	+ gentamicin 1 mg/kg	8 h ⁷	3 mg/kg	1 týden
Aktinomykóza	2-3 MIU	4-6 h	10-20 MIU	2-6 týdnů ¹¹
Neurosyfilis	3-4 MIU	4 h	18-24 MIU	10-14 dnů
Profylaxe novorozenecké sepe způsobené bakterií <i>Streptococcus agalactiae</i> ¹²	první dávka 5 MIU, pak 2,5-3 MIU do porodu			
Neuroborelióza (alternativa ceftriaxonu/cefotaximu)	3-4 MIU	4 h	18-24 MIU	10-14 dnů

Vysvětlivky

- 1 vyšší dávky kontinuální infuzí
- 2 inhibice toxinů produkovaných bakterií *Streptococcus pyogenes*
- 3 anaerobní koky mohou být ve směsi s jinými anaeroby, klindamycin zde rozšiřuje spektrum penicilinu
- 4 nebo metronidazol 500 mg i.v. každých 6 h
- 5 s výjimkou bakterie *Streptococcus agalactiae* u kmenů inhibovaných MIC penicilinu < 0,25 mg/l postačuje k léčbě samotný penicilin; podává-li se v kombinaci s gentamicinem, pak lze dobu podávání penicilinu zkrátit na 2 týdny
- 6 pouze u kmenů které nejsou rezistentní k vysokým koncentracím gentamicinu (MIC < 128 mg/l)
- 7 lze podat i v jedné dávce 3 mg/kg/den každých 24 h [3]
- 8 s výjimkou bakterie *Enterococcus faecium* (inherentní rezistence k penicilinům)
- 9 benzylpenicilin a ampicilin jsou u této indikace rovnocenné
- 10 u této indikace se podává kombinace s aminoglykosidy vždy, alternativa při vysoké rezistenci ke gentamicinu (MIC > 128 mg/l) je streptomycin 7,5 mg každých 12 h, případně vankomycin 15 mg/kg každých 12 h
- 11 dalších 6-12 měsíců amoxicilin 500-750 mg každých 8 h
- 12 podrobnosti o zahájení profylaxe, viz Doporučené postupy v neonatologii

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí s tělesnou hmotností < 40 kg

Onemocnění ¹	Specifikace	Jednotlivá dávka	Interval	Délka podání
Pneumokoková pneumonie	MIC ≤ 0,5 mg/l	25 kIU/kg	4-6 h	5-7 dnů
	MIC 1 mg/l	25-50 kIU/kg	4-6 h	7-10 dnů
	MIC 2 mg/l	50 kIU/kg	4 h	10-14 dnů
Difterie	+ antitoxin	50 kIU/kg	6 h	10-14 dnů
Závažné celkové infekce meningitida, bakteriémie, endokarditida	seznam původců ^{4,5}	50-75 kIU/kg	4 h	1-2 týdny
Endokarditida	způsobená enterokoky ²	penicilin 50-75	4-6 h	4-6 týdnů
		+ gentamicin ³ 1	8 h	
	způsobená viridujícími	penicilin 50-75	4-6 h	4-6 týdnů

	streptokoky MIC > 0,5 mg/l a < 4 mg/l	+ gentamicin ³ 1 mg/kg	8 h	2 týdny
--	---------------------------------------	-----------------------------------	-----	---------

Vysvětlivky

- 1 další indikace, viz tabulka Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností ≥ 40 kg s příslušně upravenými dávkami pro děti
- 2 s výjimkou bakterie *Enterococcus faecium* (inherentní rezistence k penicilinům)
- 3 pouze u kmenů, které nejsou rezistentní k vysokým koncentracím gentamicinu (MIC < 128 mg/l), pak alternativa je streptomycin 7,5 mg každých 12 h, případně vankomycin 15 mg/kg každých 12 h
- 4 benzylpenicilin je lékem volby pro infekce invazivními bakteriemi, které jsou (se vzácnými výjimkami) trvale citlivé k nízkým koncentracím penicilinu (MIC < 0,125 mg/l): *Neisseria meningitidis* (meningokok), *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), beta-hemolytické streptokoky sk. A (*Streptococcus pyogenes*), B (*Streptococcus agalactiae*), C, G, většina viridujících streptokoků, *Bacillus anthracis*, *Pasteurella spp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Leptospira interrogans*, *Treponema pallidum*, *Streptobacillus moniliformis*, nesporulující anaeroby (s výjimkou *Bacteroides spp.*)
- 5 penicilin v příslušných dávkách je lékem volby pneumokokové pneumonie způsobené kmeny s MIC penicilinu ≤ 2 mg/l a pro klostridiové infekce, v kombinaci s gentamicinem je lékem volby pro infekční endokarditidy způsobené viridujícími streptokoky a alternativou ampicilinu u enterokokové endokarditidy

Dávky u novorozenců (i.v.) pro infekce s výjimkou kongenitální syfilidy

Tělesná hmotnost	< 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	200 KIU/kg/den	300 KIU/kg/den	300 KIU/kg/den	400 KIU/kg/den
Interval	ve 2 dílčích dávkách každých 12 h	ve 3 dílčích dávkách každých 8 h	ve 3 dávkách každých 8 h	ve 4 dílčích dávkách každých 6 h

Dávky u novorozenců (i.v.) s kongenitální syfilidou

Tělesná hmotnost	< 2000 g		> 2000 g	
Věk	0-7 dnů	8-28 dnů	0-7 dnů	8-28 dnů
Dávka	100 KIU/kg/den	150 KIU/kg/den	100 KIU/kg/den	150-200 KIU/kg/den
Interval	ve 2 dílčích dávkách každých 12 h	ve 3 dílčích dávkách každých 8 h	ve 2 dílčích dávkách každých 12 h	ve 4 dílčích dávkách každých 6 h

Dávkování při poruše funkce ledvin¹

Clearance endogenního kreatininu Clcr ml/min	Dospělí		
	Onemocnění ²	Dávka	Interval
> 50	jakékoli	beze změny	beze změny
10-50	závažné infekce ³	2-3 MIU	4 h
	ostatní infekce	1-1,5 MIU	4 h
< 10	závažné infekce ³	2 MIU	4-6 h
	ostatní infekce	1 MIU	6 h

Vysvětlivky

- 1 po hemodialýze se podává obvyklá udržovací dávka
- 2 viz tabulka Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností ≥ 40 kg
- 3 endokarditida, meningitida, neurosyfilis a pod.

Dávkování při poruše funkce jater

Při těžké poruše funkce jater je třeba denní dávku benzylpenicilinu snížit na 20-50 % při obvyklých dávkovacích intervalech.

Způsob podání

Intravenózně; pokud jedna dávka je rovna nebo vyšší než 3 MIU (u dětí rovna nebo vyšší než 50kIU/kg), aplikuje se ve 30minutové intravenózní infuzi.

Intramuskulárně se podává výjimečně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné peniciliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Anamnéza závažné okamžité hypersenzitivní reakce (například anafylaxe) na jiné beta-laktamy (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby benzylpenicilinem má být pečlivě zjištěna předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, cefalosporiny jiné beta-laktamy a jiné alergenů. (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených penicilinem byly hlášeny závažné a v některých případech i fatální hypersenzitivní (anafylaktoidní) reakce. Tyto reakce se častěji vyskytují u osob s anamnézou hypersenzitivity na penicilin nebo cefalosporiny a u atopických osob.

Opatrnost je potřebná při podávání přípravku pacientům s bronchiálním astmatem.

V případě výskytu alergické reakce musí být léčba benzylpenicilinem přerušena a zahájena alternativní léčba. Závažné anafylaktické reakce vyžadují urgentní léčbu.

Penicilin možno podávat i lidem s alergií na penicilin, vyžaduje-li onemocnění léčbu penicilinem, po desenzibilizaci (podávání postupně zvyšující se dávky penicilinu). Desenzibilizace se má provádět v nemocnici, jelikož je zde riziko vzniku těžké IgE reakce.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou beta-laktamovými antibiotiky (včetně penicilinu) byly zaznamenány závažné, život ohrožující nebo fatální kožní nežádoucí reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto závažných kožních reakcí, léčba přípravkem Penicilin G draselná sůl BBP musí být okamžitě ukončena a má být zvážena alternativní terapie. Pokud se u pacienta v souvislosti s podáváním přípravku Penicilin G draselná sůl BBP v minulosti závažná kožní reakce jako např. SJS, TEN, DRESS nebo AGEP vyskytla, nesmí být léčba tímto přípravkem již znovu zahájena.

Přerůstání necitlivých organismů

Stejně jako u každé léčby antibiotiky má lékař pozorně sledovat příznaky přerůstání necitlivých organismů (včetně plísní). Pokud se vyskytne infekce těmito organismy, má být přípravek vysazen a/nebo má být zahájena odpovídající léčba.

Infekce bakterií *Clostridioides difficile*

Kolitida spojená s antibiotiky byla hlášena téměř u všech antibakteriálních léčiv, zahrnujících mimo jiné benzylpenicilin, a závažnost může být mírná až život ohrožující (viz bod 4.8). Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů s průjemem během podávání antibiotik nebo po něm. Pokud se vyskytne kolitida v souvislosti s antibiotiky, má být podávání přípravku Penicilin G draselná sůl BBP okamžitě přerušeno, má být informován lékař a zahájena odpovídající terapie. Antiperistaltika jsou v této situaci kontraindikována.

Testování glukózy v moči

Během léčby benzylpenicilinem mají být pro testování přítomnosti glukózy v moči použity enzymatické reakce oxidázy glukózy, protože u neenzymatických metod se mohou objevit falešně pozitivní výsledky.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje 65,7 mg (1,68 mmol) draslíku v 1 MIU. Je nutné vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

Rychlé intravenózní podání vysokých dávek přípravku Penicilin G draselná sůl BBP je potenciálně nebezpečné u pacientů s diabetem mellitem a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Proto se hladina kalia u těchto pacientů má pečlivě monitorovat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antibiotika nebo chemoterapeutika

Penicilin nemá být kombinován s aminoglykosidy, při souběžném podávání může docházet k jejich inaktivaci penicilinem.

Aminoglykosidy jsou penicilinem inaktivovány *in vitro*: proto je nutné se vyvarovat mísení aminoglykosidů s penicilinem v infuzním roztoku. Je-li souběžná léčba nezbytná, mají být obě tyto látky podávány do různých míst v časovém intervalu nejméně jedné hodiny.

Penicilin nemá být kombinován s tetracykliny z důvodu možného snížení účinnosti. Tato interakce se stává významnou pouze u léčby meningitidy.

Antikoagulancia

Při souběžném podávání antikoagulancií mohou být u parenterálně podávaných penicilinů pozorovány změny v agregaci trombocytů a protrombinového času.

Methotrexát

Souběžné podávání methotrexátu a penicilinů vedlo ke snížení clearance methotrexátu a následně k toxicitě methotrexátu. Je třeba tyto pacienty pečlivě sledovat a případně dávkování upravit.

Probenecid

Souběžné podávání probenecidu vede k vyšší a přetrvávající koncentraci penicilinu v séru v důsledku inhibice renální eliminace (tubulární sekrece).

Riziko hyperkalemie

Souběžné podávání léčiv zvyšujících hladinu draslíku v krvi může vést k hyperkalemii.

Vliv na laboratorní testy

Vysoká koncentrace penicilinu v moči může mít za následek falešně pozitivní hodnoty glykosurie. Doporučuje se použití glukózových testů založených na enzymatických reakcích oxidázy glukózy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií. Studie na zvířatech neprokázaly žádné známky poruchy fertility nebo poškození plodu vlivem podávání penicilinu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Benzylpenicilin prochází placentární bariérou.

Studie na teratogenitu u zvířat neprokázaly žádné známky poškození plodu vlivem podávání penicilinu. (viz bod 5.3.) Ačkoli údaje u omezeného počtu těhotných žen nenaznačují žádné nežádoucí účinky penicilinu na těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence, Penicillin G BBP se může používat v průběhu těhotenství, pokud přínos pro těhotnou ženu nepřevyšuje riziko pro plod.

Kojení

Penicilin G přestupuje do mateřského mléka v malém množství a obecně je považován za vhodný k léčbě kojících žen, pokud je u nich antibiotická léčba indikována. Jako u každého antibiotika, i po minimálních dávkách penicilinu v mléce může u kojeného dítěte nastat dysmikrobie, která se může projevit průjemem nebo kvasinkovou infekcí. Vyloučit se nedá ani alergická reakce. Možné riziko ovlivnění dítěte se zvyšuje s vyššími dávkami a délkou trvání léčby. U dítěte je potřeba sledovat, zda nedochází k rozvoji průjmu nebo alergie.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Penicilin G draselná sůl BBP nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, alergické kožní reakce a gastrointestinální příznaky jako nauzea, zvracení a průjem. U pacientů se spirochetovými infekcemi také [Jarischova-Herxheimerova reakce](#). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem jsou závažné alergické reakce, jejichž výskyt je častější u osob s alergickou dispozicí. V souvislosti s léčbou benzyloxylinem byly hlášeny také případy závažných kožních reakcí včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Podávání megadávek vyvolává vyšší výskyt nežádoucích účinků. Mohou se dostavit poruchy funkce ledvin, jater, krvetvorby a CNS. Nejčastěji se po aplikaci megadávek benzyloxylinu dostavuje přechodná hořkost v ústech, bolesti hlavy, někdy zvracení a také příznaky podráždění CNS: lokalizované křeče svalů tváře nebo končetin, epileptiformní záchvaty až generalizované tonicko-klonické křeče případně až kóma.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Eozinofilie Trombocytopenie Hemolytická anémie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Není známo	Metabolická encefalopatie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení, průjem
	Vzácné	Průjem způsobený bakterií <i>Clostridioides difficile</i>
	Velmi vzácné	Pseudomembranózní kolitida
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Intersticiální nefritida (riziko intersticiální nefritidy se zvyšuje s délkou terapie)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Exantém, pruritus
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom
	Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné	Bolest kloubů
Cévní poruchy	Méně časté	Hemoragie

		Vaskulitida
Poruchy imunitního systému	Časté	Jarisch-Herxheimerova reakce
	Méně časté	Příznaky podobné sérové nemoci: urtikarie, horečka, angioneurotický edém, intenzivní pruritus a respirační obtíže
	Velmi vzácné	Závažné alergické reakce, např. anafylaktický šok*
	Není známo	Angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Cholestatická žloutenka, lupus erythematodes

* Popis vybraných nežádoucích účinků

Anafylaktická reakce, anafylaktický šok:

Anafylaktická reakce je nejtěžším projevem alergické reakce, dostavuje se za 1-2 minuty po podání (někdy do půl hodiny, ojediněle i později) formou kolapsu až kardiorepiračního selhání s případným letálním koncem. Závažné anafylaktické reakce vyžadují urgentní léčbu a postup podle zásad pro zvládnutí těchto reakcí.

Jarischova-Herxheimerova reakce:

Během několika málo hodin po podání první dávky antibiotika u pacientů se spirochetovými infekcemi (např. syfilis, leptospiróza, lymeská borrelióza) může docházet k rozvoji tzv. Jarischovy-Herxheimerovy reakce, která se projevuje náhlým nástupem horečky, zimnice, třesavky a u pacientů se syfilidou a lymeskou borreliózou také zhoršením kožních projevů infekce. U predisponovaných pacientů může dojít také ke zhoršení funkce jater a ledvin, ke vzniku ARDS, myokardiální léze, k rozvoji hypotenze, může se vyskytnout meningitida, epileptické záchvaty, cévní mozková příhoda a kontrakce dělohy u těhotných žen. Ve většině případů ovšem dochází během několika málo hodin k odeznění příznaků na podpůrné infuzní léčbě. Při kardiiovaskulární syfilidě může mít tato reakce velmi těžký průběh (primární atrofie n. optici, nervová hluchota) a může skončit až letálně.

Závažné kožní reakce:

V souvislosti s beta-laktamovými antibiotiky včetně penicilinu byly zaznamenány závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilii a systémovými symptomy, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4)).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nepřímá toxicita: po podání vysokých dávek draselné soli benzylpenicilinu může u pacientů se sníženou funkcí ledvin dojít ke kumulativní otravě draslíkem.

V případě předávkování se dá očekávat zvýšená neuromuskulární dráždivost nebo náchylnost k mozkovému záchvatu.

Léčba

Léčba je převážně symptomatická, metodou volby je dialýza nebo hemoperfuze aktivním uhlím.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, peniciliny citlivé k působení beta-laktamáz

ATC kód: J01CE01

Mechanismus účinku

Benzylpenicilin (penicilin G) je semisyntetický penicilin.

Mechanismus účinku benzylpenicilinu je založen na inhibici syntézy bakteriální stěny (ve fázi růstu) prostřednictvím blokády proteinů vázajících penicilin (PBP), jakými jsou například transpeptidázy. To má za následek baktericidní účinek. Benzylpenicilin je rozkládán penicilinázou a dalšími beta-laktamázy bakterií.

Vztah farmakokinetika/farmakodynamika

Účinnost závisí hlavně na časovém období, pro které zůstanou hladiny léčivé látky benzylpenicilinu nad minimální inhibiční koncentraci mikroorganismu (MIC).

Mechanismus rezistence

Rezistence na benzylpenicilin může být důsledkem následujících mechanismů:

- Inaktivace beta-laktamázy: benzylpenicilin nemá dostatečnou účinnost proti bakteriím produkujícím beta-laktamázu. (stafylokok, gonokok).
- Snížená afinita PBP k benzylpenicilinu: získaná rezistence pneumokoků a jiných streptokoků na benzylpenicilin je důsledkem změny stávajících PBP jako výsledek mutace. Meticilin (oxacillin) – rezistentní stafylokoky jsou rezistentní kvůli tvorbě pozměněné PBP se sníženou afinitou k benzylpenicilinu a všem ostatním beta-laktamovým antibiotikům.
- Nedostatečná penetrace benzylpenicilinu přes vnější buněčné stěny gramnegativní bakterie může mít za následek nedostatečnou inhibici PBP.
- Benzylpenicilin může být aktivně vyloučen z buňky efluxní pumpou.

Částečná nebo úplná zkřížená rezistence benzylpenicilinu existuje u penicilinů, cefalosporinů a jiných kombinací beta-laktamu a inhibitoru beta-laktamázy.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC pro benzylpenicilin definovány Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) – v13.0.

Agens	≤ senzitivní (mg/l)	> rezistentní
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> spp. (skupina A, B, C, G) ⁽¹⁾	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> spp. <i>S. agalactiae</i> (skupina B) ⁽²⁾	0,125	0,125
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁽¹⁾	0,06	2

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁽²⁾	0,06	0,06
Skupina viridujících streptokoků	0,25	2
Skupina viridujících streptokoků (pouze screening)	0,25	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nedostatečný důkaz (IE)	Nedostatečný důkaz (IE)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ⁽³⁾	0,06	1
<i>Neisseria meningitidis</i> ⁽⁴⁾	0,25	0,25
<i>Prevotella</i> spp.	0,5	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,06	0,06
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5	0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,06	0,06
<i>Listeria monocytogenes</i> ⁽¹⁾	1	1
<i>Listeria monocytogenes</i> ⁽²⁾	Nedostatečný důkaz (IE)	Nedostatečný důkaz (IE)
<i>Pasteurella</i> spp.	0,5	0,5
<i>Corynebacterium</i> spp. (s výjimkou <i>C. diphtheriae</i> a <i>C. ulcerans</i>)	0,125	0,125
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> a <i>C. ulcerans</i>	0,001	1
<i>Aerococcus sanguinicola</i> a <i>A. urinae</i>	0,125	0,125
<i>Kingella kingae</i>	0,03	0,03
PK/PD (druhově nespecifické hraniční hodnoty)	0,25	2

(1) Indikace jiné než meningitida.

(2) izoláty od pacientů s meningitidou

(3) Pokud je beta-laktamáza negativní stanovuje se MIC benzylpenicilinu

(4) Všechny indikace

Citlivost

Prevalence rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a s časem a jsou nutné lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je třeba vyhledat radu odborníka, je-li lokální prevalence rezistence taková, že je použití léčiva minimálně u některých typů infekcí sporné.

Spektrum účinku

Obecně citlivé kmeny:

Aerobní grampozitivní organismy

Actinomyces israelii, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus dysgalactiae* podskupina *equisimilis*, (streptokoky skupiny C & G), viridující streptokoky

Aerobní gramnegativní organismy

Borrelia burgdorferi, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*

Anaerobní organismy: *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Fusobacterium* spp., *Peptoniphilus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella parvula*

Ostatní organismy

Treponema pallidum

Kmeny, u nichž může být získaná rezistence

Aerobní grampozitivní organismy

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*,

Staphylococcus hominis

Aerobní gramnegativní organismy

Neisseria gonorrhoeae

Přirozeně rezistentní organismy

Aerobní grampozitivní organismy

Enterococcus faecium, *Nocardia asteroides*

Aerobní gramnegativní organismy:

všechny enterobakterie, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*

Anaerobní organismy

Bacteroides spp

Ostatní organismy

Chlamydia spp., *Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Benzylpenicilin se nevstřebává po perorálním podání (není acidorezistentní), proto se podává výlučně parenterálně. Draselná sůl benzylpenicilinu se po intramuskulární aplikaci velmi rychle vstřebává a maximální koncentrace v krvi je dosaženo už za 15-30 minut.

Po i.v. injekci 3000 mg penicilinu G během 3-5 min, je za 5 min dosaženo plazmatické koncentrace 400 µg/ml, za 10 minut pak 273 µg/ml. Během hodiny dochází k rychlému poklesu plazmatické koncentrace (v důsledku distribuce a eliminace) na 45 µg/ml. Následný pokles sérových hladin je již pomalejší, po 4 hod je plazmatická koncentrace 3,0 µg/ml. Pokud je stejná dávka penicilinu G podána kontinuální infuzí v trvání 6 hod, během 2 hodin je dosaženo plazmatické koncentrace 12–20 µg/ml, která je udržitelná pouze použitím infuzní pumpy.

Distribuce

Dobře proniká do většiny tkání, perikardiální a pleurální dutiny, do žluče, slin, mléka. Přechází také placentou. Nachází se především v extracelulární tekutině. Na bílkoviny se váže 46-58 % dávky. Do cerebrospinálního moku a komorové vody oka proniká málo. Při zánětech (meningitida) však proniká do cerebrospinálního moku (a také do jiných tělových tekutin) v podstatně větší míře a rychleji. Nedostatečně proniká do hnisavých ložisek, ischemických oblastí a nekrotických tkání.

Biotransformace

Benzylpenicilin se do určité míry (30 %) metabolizuje na kyselinu penicilovou, metabolit je vylučován močí, zbytek zůstává nezměněn

Eliminace

Vylučuje se převážně ledvinami, glomerulární filtrací 10 %, tubulární sekrecí 90 %. Biologický poločas v plazmě je přibližně 0,4 - 0,65 h; při anurii se prodlužuje na 7-10 hodin.

Porucha funkce jater

Při těžké poruše funkce jater je třeba denní dávku benzylpenicilinu snížit na 20-50 % při obvyklých dávkovacích intervalech (viz bod 4.2)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Benzylpenicilin je antibiotikum s velmi nízkou toxicitou. LD₅₀ u myší a potkanů je vyšší než 5000 mg/kg, což je možno považovat prakticky za netoxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

V přípravku nejsou obsaženy žádné pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

V infuzních roztocích je benzylpenicilin inkompatibilní s metaminolem, thiopentalem, amobarbitalem, kyselinou askorbovou, promethazinem, oxytetracyklinem, tetracyklinem, vankomycinem, chloramfenikolem a sulfadiazinem.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy III, chlorobutylová pryžová zátka, hliníkový kryt s bílým plastovým odtrhovacím víčkem (flip-off), krabička.

Velikost balení:

1 lahvička á 1 MIU	1 lahvička á 5 MIU
10 lahviček á 1 MIU	10 lahviček á 5 MIU
50 lahviček á 1 MIU	50 lahviček á 5 MIU

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek se před podáním musí rozpustit.

Draselná sůl benzylpenicilinu je dobře rozpustná už v malém objemu tekutiny (vody pro injekci, izotonickém roztoku chloridu sodného, 5% roztoku glukózy), která se přidává do lahvičky v množství přepočteném podle požadované koncentrace roztoku. K aplikaci megadávek se antibiotikum rozpustí v 50-250 ml vody pro injekci. Při přípravě roztoku je nutno se vyvarovat kontaktu roztoku benzylpenicilinu s kůží nebo sliznicí pro vysoké nebezpečí senzibilizace. Z tohoto důvodu se nesmí před aplikací vystřikovat nasátý vzduch z injekční stříkačky do vzduchu, ale vždy jen zpět do prázdné lahvičky.

Roztok draselné soli benzylpenicilinu se aplikuje intravenózně, intramuskulárně se podává výjimečně.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Penicilin G draselná sůl BBP 1 MIU: 15/156/69-A/C

Penicilin G draselná sůl BBP 5 MIU: 15/156/69-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 9. 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 3. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2023